

# RETROSPEKTIVNA ANALIZA PODATAKA BOLESNIKA OBOLJELIH OD UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI U HRVATSKOJ LIJEČENIH GOLIMUMABOM

## RETROSPECTIVE DATA ANALYSIS OF THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES TREATED WITH GOLIMUMAB IN CROATIA

**Branimir Anić<sup>1</sup>, Đurđica Babić-Naglic<sup>2</sup>, Simeon Grazio<sup>3</sup>, Tatjana Kehler<sup>4</sup>, Dušanka Martinović Kaliterna<sup>5</sup>, Ksenija Maštrović Radončić<sup>6</sup>, Jadranka Morović-Vergles<sup>7</sup>, Srđan Novak<sup>8</sup>, Višnja Prus<sup>9</sup>, Tonko Vlasković<sup>10</sup>, Marko Barešić<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>4</sup> Thalassiotherapia Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, bolesti srca, pluća i reumatizam, Opatija

<sup>5</sup> Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Splitu, KBC Split, Split

<sup>6</sup> Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb

<sup>7</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb

<sup>8</sup> Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka;

<sup>9</sup> Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek

<sup>10</sup> Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KBC Split, Split.

Adresa za dopisivanje:

dr. Marko Barešić,

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno: 31. srpnja 2014.

Prihvaćeno: 22. siječnja 2015

### SAŽETAK

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje inhibira čimbenik nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ), a indiciran je u liječenju upalnih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis) nakon što se konvencionalnom farmakološkom i nefarmakološkom terapijom ta stanja ne uspiju dovesti u remisiju ili nisku aktivnost bolesti.

U ovom retrospektivnom istraživanju uključeni su bolesnici oboljeli od reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa u Hrvatskoj, liječeni golimumabom u dvogodišnjem razdoblju (od lipnja 2011. do lipnja 2013.). Promatrane su standardne varijable aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti.

Rezultati su pokazali znatnu učinkovitost golimumaba u smanjenju aktivnosti bolesti i poboljšanju funkcionalne sposobnosti bolesnika s navedenim upalnim reumatskim bolestima.

Zaključno, golimumab se u ovom retrospektivnom istraživanju liječenja kroz dvije godine pokazao učinkovitim u smanjenju aktivnosti bolesti i poboljšanju funkcionalne sposobnosti bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom.

**Ključne riječi:** Inhibitori TNF- $\alpha$ , golimumab, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, liječenje, Hrvatska.

### ABSTRACT

Golimumab is a human monoclonal antibody which inhibits tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and is approved for the treatment of inflammatory arthritides (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis) when the conventional non-pharmacological and pharmacological therapies fail to cause remission or low disease activity.

In this retrospective study there were included patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis who were treated in Croatia with golimumab, from June 2011 to June 2013. included and these retrospective data are compared with similar data from clinical trials and other available databases. Standard variables of disease activity and functional ability were observed.

Results demonstrated significant efficacy of golimumab regarding lowering the disease activity and improving functional ability in patients with these inflammatory rheumatic disease.

In conclusion, in this retrospective study during two years treatment golimumab showed efficacy in decreasing disease activity and improve functional ability in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.

**Keywords:** TNF- $\alpha$  inhibitors, golimumab, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, treatment, Croatia.

## UVOD

Nakon postavljanja dijagnoze upalne reumatske bolesti (reumatoidnog artritisa – RA, ankilozantnog spondilitisa – AS ili psorijatičnog artritisa – PsA) potrebno je što prije započeti nefarmakološko i farmakološko liječenje (1,2).

Klasično nefarmakološko liječenje uključuje modifikaciju životnog stila, prehrane te raznovrsne oblike fizikalne medicine i rehabilitacije, uključujući i radnu terapiju (3,4,5). Farmakološko liječenje podrazumijeva primjenu nesteroidnih antireumatika – NSAR (topički ili sustavno), analgetika, glukokortikoida (topički, sustavno ili intraartikularno) i lijekova iz grupe tzv. lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drug – skr. DMARD). Najčešće primjenjivan sintetski DMARD u RA je metotrekstat (MTX), a od ostalih se češće koriste sulfasalazin (SSZ), leflunomid (LEF) i sintetski antimalarici (klorokin/hidroklorokin) (6). Ti se lijekovi primjenjuju u monoterapiji ili u kombinaciji (ako nema kontraindikacija, onda je DMARD izbora MTX). U konvencionalnom farmakološkom liječenju AS primjenjuju se različiti NSAR-i (u punoj dozi) te SSZ za afekciju perifernih zglobova uz različite modalitete fizikalne terapije. PsA se konvencionalno liječi primjenom NSAR-a i DMARD-a (po načelu monoterapije ili kombinacija) te lokalnim infiltracijama zahvaćenih zglobova.

Svi bolesnici s upalnim reumatskim bolestima trebali bi biti educirani o svojoj bolesti i biti pod redovitim kontrolnim pregledima reumatologa.

Ako se konvencionalnim načinom liječenja upalna reumatska bolest ne dovede u stanje remisije ili niske aktivnosti bolesti (po načelu „treating to target“) indicirana je primjena bioloških lijekova (6). Biološki lijekovi koji se primjenjuju u reumatološkim indikacijama uključuju blokatore proupalnog citokina, čimbenika nekroze tumora-alfa (eng. skr. TNF- $\alpha$ ), a samo u slučaju da je riječ o RA, blokatore receptora proupalnog citokina interleukina 6 (IL-6), blokatore kostimulacije limfocita T te monoklonska protutijela na protein CD20 na limfocitima B (7). Inhibitori TNF- $\alpha$  dostupni na tržištu Republike Hrvatske jesu infliksimab (izvorni i bioslični lijek), adalimumab, etanercept, golimumab, od blokatora receptora IL-6 tocilizumab, a od lijekova usmjerenih na anti-CD20 rituksimab (8,9). Golimumab je zadnji u nizu inhibitora TNF- $\alpha$  odobren i registriran od regulatornih institucija u reumatološkim indikacijama. To je potpuno humano monoklonsko protutijelo, a njegovo se djelovanje očituje blokadom i solubilnog i transmembranskog TNF- $\alpha$  te prekidom daljnjih učinaka TNF- $\alpha$  u proupalnoj kaskadi upalnih reumatskih bolesti. Lijek se nalazi u napunjenoj brizgalici u dozi od 50 mg te se primjenjuje potkožno u intervalima od mjesec dana (po mogućnosti istog dana jednom mjesečno, u potkožnoj primjeni standardne doze od 50 mg (10)).

Golimumab je u Republici Hrvatskoj dostupan za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u odraslih (uz MTX), aktivnog i progresivnog PsA te teškog oblika AS (10,11).

Prije početka liječenja bolesnika golimumabom potrebno je (kao i za sve ostale blokatore TNF- $\alpha$ ) učiniti probir na latentne infekcije – serologiju na virusne hepatitis B i C te PPD i/ili IGRA (engl. Interferon Gamma Release Assay) testiranje uz klasični RTG srca i pluća. Pozitivan nalaz za latentnu tuberkulozu zahtijeva primjenu kemoprofilakse izonijazidom kroz 6 mjeseci uz napomenu da se biološki lijek može uvesti nakon 2 mjeseca uzimanja kemoprofilakse (12).

Svrha ovog rada bila je evaluirati učinkovitost i sigurnost primjene golimumaba u svakodnevnoj kliničkoj praksi u vrlo heterogenoj populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima te vlastita iskustva i dobivene rezultate usporediti s rezultatima prospektivnih randomiziranih multicentričnih kliničkih ispitivanja.

## BOLESNICI I METODE

Golimumab se u Hrvatskoj primjenjuje od 2011. godine te je indiciran u sve tri upalne reumatske bolesti (RA, AS, PsA). U dvogodišnjem razdoblju (od lipnja 2011. do lipnja 2013. godine) retrospektivno su analizirani podatci svih bolesnika liječenih golimumabom u 10 hrvatskih reumatoloških centara (1. Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; 2. Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb; 3. Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Osijek; 4. Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; 5. Thalassotherapie Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, bolesti srca, pluća i reumatizam, Opatija; 6. Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split; 7. Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb; 8. Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb; 9. Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka; 10. Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KBC Split).

Istraživanje je u promatranom dvogodišnjem intervalu uključilo 105 bolesnika od kojih 46 boluje od RA, 31 od AS i 28 od PsA. U analizirane podatke uključeni su bolesnici

**TABLICA 1. Početna obilježja bolesnika s RA.**

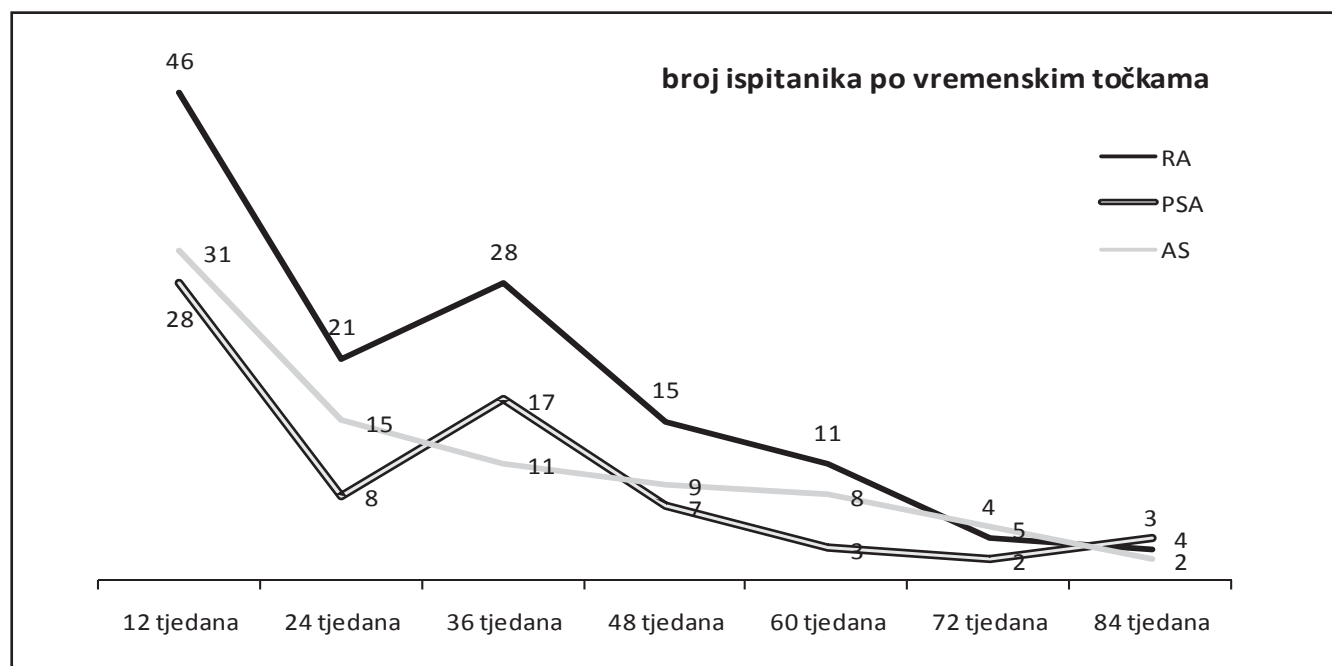
*TABLE 1 Initial characteristics of RA patients.*

	Srednja vrijednost	Raspon	Nema podataka
Broj bolesnika	46		
Dob	54,5	29-74	
Spol (Ž:M)	91:9		
Trajanje bolesti	76 % > 5 god.		
RF	66 % pozitivan	11 % negativan	24 %
anti-CCP	72 % pozitivan	13 % negativan	15 %
DAS28	6,4	4,42-8,04	
CRP	18,1	5,2-70	
SE	37,09	6-73	
BBZ (od 28)	7	0-22	
BOZ (od 28)	19	2-28	
HAQ DI	1,75	0,3-2,9	
RTG (erozije)	70 % pozitivan	16 % negativan	17 %
Izvanzglobne manifestacije	4 % pozitivan	54 % negativan	37 %

RF – reumatoidni faktor (rheumatoid factor); anti-CCP – anticitrulinski cirkulirajući peptid (anti cyclic citrullinated peptide); DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28 (disease activity score 28); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive peptide); SE – sedimentacija eritrocita (erythrocyte sedimentation rate); BBZ – broj bolnih zglobova (number of tender joints); BOZ – broj otečenih zglobova (number of swollen joints); HAQ DI – indeks funkcionalne sposobnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

SLIKA 1. Broj ispitanika liječenih golimumabom praćenih u različitim vremenskim točkama.

FIGURE 1 Number of patients treated with golimumab in different time periods.



TABLICA 2. Terapija bolesnika s RA prije uvođenja golimumaba.

TABLE 2 Treatment before initiation of golimumab.

DMARD	broj ispitanika	postotak
LEF	3	7 %
SSZ	2	4 %
MTX	5	11 %
MTX+LEF	5	11 %
MTX+SSZ	6	13 %
MTX+CQ/HCQ	2	4 %
MTX+LEF+SSZ	6	13 %
MTX+LEF+CQ/HCQ	1	2 %
MTX+SSZ+CQ/HCQ	3	7 %
ostalo	7	15 %
nepoznato	6	13 %
GLUKOKORTIKOIDI – prednizon	broj ispitanika	postotak
DA < 7,5 mg/dan	7	15 %
DA ≥ 7,5 mg/dan	29	63 %
NE	4	9 %
Nepoznato	6	13 %
BIOLOŠKI LIJEK	broj ispitanika	postotak
GLM – 1. izbor	35	76 %
GLM – 2. izbor	9	20 %
GLM – 3. izbor	1	2 %
Nepoznato	1	2 %

RA – reumatoidni artritis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine); MTX – metotreksat (methotrexate); CQ/HCQ – klorokin/hidroksiklorokin (chloroquine/hydroxychloroquine); GLM – golimumab (golimumab)

za koje postoje podaci o barem 12 tjedana praćenja. Zbog relativno recentnog uključivanja, broj bolesnika za koje postoje podaci o praćenju opada s vremenom. Za neke bolesnike nedostaju pojedini nalazi, pa je broj za određene analize mjestimično i manji od navedenog (SLIKA 1).

Za ocjenu djelovanja golimumaba upotrebljavali smo vrijednost reaktanata akutne faze, jačinu boli mjerenu na horizontalnoj vizualnoj analognoj skali (0-100) te primjenom standardnih instrumenata aktivnosti bolesti, kao što su Disease activity index 28 (skr. DAS28), odnosno Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (skr. BASDAI), dok smo za ocjenu funkcionalne sposobnosti upotrebljavali Health Assessment Questionnaire (skr. HAQ) i Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (BASFI), ovisno o tome je li riječ pretežito o perifernom artritisu (npr. RA) ili o aksijalnom artritisu (npr. AS).

U statističkoj analizi upotrebljavani su standardni statistički testovi.

## REZULTATI

### Golimumab u reumatoidnom artritisu

U promatranom razdoblju u Hrvatskoj je golimumabom liječeno 46 bolesnika oboljelih od RA (91 % žene) prosječne dobi od 54,5 godina. Većina ih je bila seropozitivna (66 % RF i 72 % CCP – ACPA), a trajanje osnovne bolesti u većine je bilo dulje od 5 godina (76 %). Prosječan broj otečenih zglobova iznosio je 19, a bolnih 7 (od ukupno 28 pregledavanih), uz visoke upalne parametre (prosječna SE iznosila je 37,09 mm/h, a CRP 18.1 mg/l) te vrlo aktivnu bolest prema indeksu DAS28 (prosječno 6,4). HAQ je prosječno iznosio 1,75, a radiološki je u 70 % bolesnika utvrđena erozivna bolest. Izvanzglobne manifestacije postojale su u tek 4 % liječenih (TABLICA 1). Bolesnici su od prethodne terapije uzimali jedan ili više različitih DMARD-a, a 63 % bolesnika primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine je bolesnika (76 %) golimumab bio prvi primijenjeni biološki lijek, dok je u 22 % uveden kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 2). Znatno

TABLICA 3. Početna obilježja bolesnika s AS.

TABLE 3 Initial characteristics of AS patients.

	Srednja vrijednost	Raspon	Nema podataka
Broj bolesnika	31		
Dob	40	24-62	
Spol (M:Ž)	66:44 %		
Trajanje bolesti	39% > 5 godina		
BASDAI	6,6	4-9	
CRP	25,1	5,1-137	
SE	34,7	3-110	
VAS boli	8	4-9	
PGA	57	8-89	
BASFI	5,8	2,9-9	
RTG	100 % pozitivan		
Daktilitis	10 % pozitivan	84 % negativan	6 %
Entezitis	48 % pozitivan	45 % negativan	6 %
Periferni artritis	42 % pozitivan	52 % negativan	6 %

AS – ankilozantni spondilitis; BASDAI – indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive protein); SE – sedimentacija eritrocita (Erythrocyte sedimentation rate); VAS – vizualna analogna skala (visual analogue scale); PGA – liječnikova procjena bolesti ili procjena bolesti od strane liječnika (Physician Global Assessment); BASFI – funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

poboljšanje RA definirano kao pad DAS28 indeksa za  $\geq 1,2$  evidentiran je u većine bolesnika u 12. (81 %), 24. (89 %), 36. (92 %) i 48. (93 %) tjednu praćenja. Remisija je postignuta u 16-26 % bolesnika, a niska aktivnost bolesti u 11-30 % (SLIKA 2 a i b). Funkcionalna sposobnost praćena upitnikom HAQ znatno se poboljšala u većine bolesnika (pad HAQ-a sa 1,80 prije početka liječenja na 0,66 u 42. tjednu) (SLIKA 2 c). Znatno broj liječenih golimumabom uspio je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalentni glukokortikoid) ili modificirati doziranje DMARD-a. Liječenje je u 11 bolesnika prekinuto jer je sedam razvilo neadekvatan odgovor (primarna neučinkovitost), dva bolesnika razvila su simptome slične gripi, a dva su prekinula liječenje zbog planiranog kirurškog zahvata te zbog preboljelog infarkta miokarda (bez smrtnog ishoda).

### Golimumab u ankilozantnom spondilitisu

U promatranom razdoblju u Hrvatskoj je golimumab zbog AS primao 31 bolesnik (66 % muškaraca), prosječne dobi 40 godina. Bolest je u 39 % trajala više od pet godina, a indeks aktivnosti bolesti (BASDAI) prosječno je iznosio 6,6, funkcionalni indeks (BASFI) prosječno 5,8 uz povišene parametre akutne upale (prosječna SE iznosila je 34,7 mm/h, a CRP 25,1 mg/l). Bolnost prikazana na skali boli (VAS) prosječno je iznosila 8, dok je prosječna procjena liječnika (PGA) bila 57 mm. Radiološke promjene sukladne AS verificirane su u svih bolesnika. Izvanzglobne manifestacije postojale su u određenog broja bolesnika (48 % entezitisi i 10 % daktilitisi), a u 42 % i periferni artritis (TABLICA 3). Bolesnici su liječeni jednim ili više različitih DMARD-a (najpropisivaniji je SSZ s oko 39 %). Oko 32 % bolesnika primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine bolesnika (81 %) golimumab je bio prvi biološki lijek izbora, a u 19 % uveden je kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 4).

TABLICA 4. Terapija bolesnika s AS prije uvođenja golimumaba.

TABLE 4 Treatment before initiation of golimumab.

DMARD	broj ispitanika	postotak
SSZ	12	39 %
MTX	2	6 %
SSZ+ CQ/HCQ	1	3 %
MTX+SSZ	2	6 %
SSZ+LEF	2	6 %
MTX+LEF+SSZ	1	3 %
MTX+SSZ+ CQ/HCQ	1	3 %
Nepoznato	10	32 %
GLUKOKORTIKOIDI – prednizon	broj ispitanika	postotak
DA < 7,5 mg/dan	5	16 %
DA $\geq$ 7,5 mg/dan	10	32 %
NE	6	19 %
Nepoznato	10	32 %
BIOLOŠKI LIJEK	broj ispitanika	postotak
GLM -1. izbor	25	81 %
GLM -2. izbor	4	13 %
GLM -3. izbor	2	6 %
Nepoznato		

AS – ankilozantni spondilitis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine); MTX – metotreksat (methotrexate); CQ/HCQ – klorokin/hidroksiklorokin (chloroquine/hydroxychloroquine); GLM – golimumab (golimumab)

TABLICA 5. Početna obilježja bolesnika sa PsA.

TABLE 5 Initial characteristics of PsA patients.

	Srednja vrijednost	Raspon	Nema podataka
Broj bolesnika	28		
Dob	51,5	24-71	
Spol (M:Ž)	61:39 %		
Trajanje bolesti	75 % > 5 godina		
DAS28	5,6	3,7-8,2	
CRP	18,91	6-87	
SE	31,34	1-135	
BBZ (od 28)	14	2-28	
BOZ (od 28)	6	0-20	
HAQ DI	1,75	1-2	
Koža	75 % pozitivan	7 % negativan	18 %
Nokti	50 % pozitivan	29 % negativan	18 %
Entezitis	71 % pozitivan	7 % negativan	21 %
Daktilitis	32 % pozitivan	46 % negativan	21 %

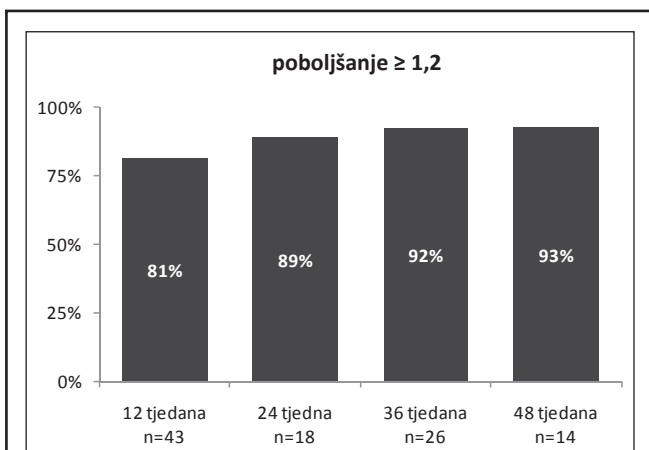
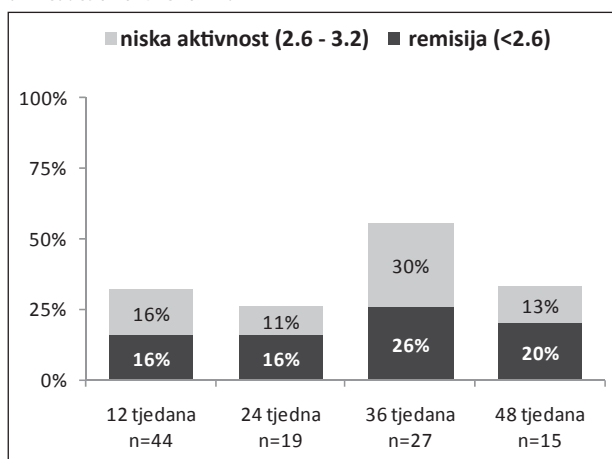
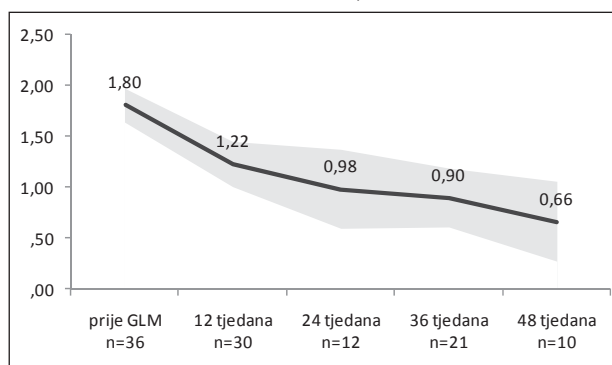
PsA – psorijatični artritis; DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28 (disease activity score 28); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive peptide); SE – sedimentacija eritrocita (erythrocyte sedimentation rate); BBZ – broj bolnih zglobova (number of tender joints); BOZ – broj otečenih zglobova (number of swollen joints); HAQ DI – indeks funkcionalne sposobnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

U većine bolesnika došlo je do znatnog poboljšanja BASDAI-a (za  $\geq 2$  tj. za 50 %) i BASFI-a (50-63 %) u promatranim intervalima (12., 24. ili 36. tjedan) (SLIKA a, b i c). Parametri akutne upale (SE i CRP) te VAS i PGA također su bili u znatnom padu. Izvanzglobne manifestacije



SLIKA 2. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika s RA.

FIGURE 2 Response after the initiation of golimumab.

a) smanjenje DAS28  $\geq 1.2$ a – reduction of DAS28  $\geq 1.2$ b) remisija: DAS28  $\leq 2,6$ ; niska aktivnost bolesti: DAS28 = 2,6-3,2b – Remission: DAS28  $\leq 2,6$ ; Low disease activity: DAS28 = 2,6-3,2

RA - reumatoidni artritis.

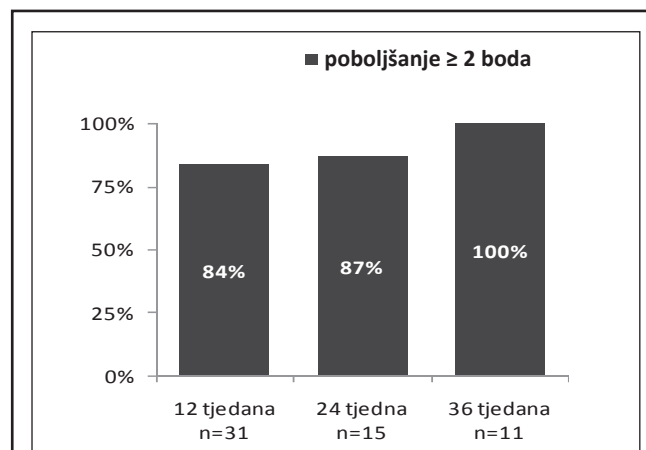
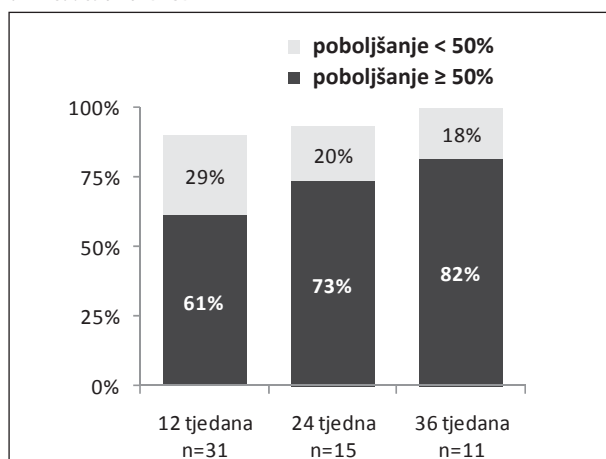
u znatnom su postotku dovedene u kontrolu. Oko 29 – 60 % bolesnika uspjelo je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalent), a 29 – 57 % modificiralo je doziranje DMARD-a. Pet bolesnika prekinulo je liječenje golimumabom – četiri bolesnika zbog primarne neučinkovitosti, a jedna bolesnica zbog planirane trudnoće.

### Golimumab u psorijatičnom artritisu

U dvogodišnjem razdoblju u Hrvatskoj je liječeno 28 oboljelih od PsA, a njihova je bolest u 75 % slučajeva trajala

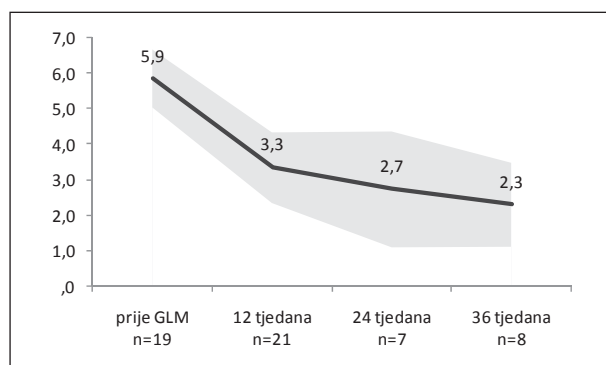
SLIKA 3. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika s AS.

FIGURE 3 Response after the initiation of golimum in AS patients.

a) BASDAI poboljšanje za  $\geq 2$ a – Reduction of BASDAI  $\geq 2$ 

b) BASDAI poboljšanje za 50 %

b – BASDAI improvement by 50%



AS - ankilozantni spondilitis

dulje od pet godina. Prosječna dob bila je 51,5 godina, a većina bolesnika bili su muškarci (61 %). U prosjeku je bilo zahvaćeno šest otečenih te 14 bolnih zglobova (od ukupno 28 pregledanih osoba) uz visoke upalne parametre (prosječna SE iznosila je 31,34 mm/h, a CRP 18,91 mg/l) i indeks aktivnosti bolesti DAS28 od 5,6. HAQ je u prosjeku iznosio 1,75. Kožne promjene (psorijaza) postojale su u 75 % slučajeva, dok su ostale izvanzglobne manifestacije postojale u jednog dijela bolesnika (50 % promjene noktiju, 71 % entezitisi i 32 % daktilitisi) (TABLICA 5). Bolesnici su uzimali jedan

ili više različitih DMARD-a (50 % kombinaciju MTX, SSZ i LEF), a 43 % primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine bolesnika (58 %) golimumab je bio prvi primijenjeni biološki lijek, dok je u 26 % bolesnika uveden kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 6). Većina bolesnika odgovorila je povoljno na golimumab sa sniženjem DAS28 za  $\geq 1.2$  (88 % u 12. tjednu te 89 % u 36. tjednu). Znatno broj bolesnika (31 % u 12. tjednu te 50 % u 36. tjednu) postigao je nisku aktivnost bolesti definiranu s DAS28 između 2,6 i 3,2, a manji dio čak i remisiju (13 % u 12. tjednu te 20 % u 36. tjednu) (SLIKA 4 a i b). Znatno je smanjena laboratorijska upalna komponenta (SE i CRP), broj bolnih i otečenih zglobova te je došlo do poboljšanja indeksa HAQ (sa 1,6 prije liječenja na 0,6 u 36. tjednu) (SLIKA 4 c). Zabilježeno je poboljšanje izvanzglobnih manifestacija PsA. Znatno broj (40-64 %) liječenih golimumabom uspio je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalent) ili modificirati doziranje DMARD-a (27-54 %). Jedan bolesnik razvio je primarnu neučinkovitost na golimumab, a kod drugoga prekinuto je uzimanje lijeka zbog kožnih nuspojava.

### RASPRAVA:

Primjena bioloških lijekova uvela je znatne pomake u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Iako svi bolesnici s upalnim reumatskim bolestima neće biti kandidati za liječenje biološkim lijekovima, svakako će ti lijekovi biti indicirani u liječenju bolesnika koji ne reagiraju na klasične nefarmakološke i farmakološke načine liječenja (6,7).

Inhibitori TNF- $\alpha$  u kratkom vremenskom intervalu nakon prve primjene pokazuju svoju učinkovitost te smanjuju objektivne i subjektivne simptome i znakove bolesti. Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje se zadnje pojavilo na tržištu uz ostale postojeće inhibitore TNF- $\alpha$ , a njegova svakako najveća prednost jest jednomjesečna potkožna primjena. S obzirom na to da je lijek pripremljen u napunjenoj brizgalici, većina bolesnika može kroz određeno vrijeme biti educirana i lijek si aplicirati u kućnim uvjetima (10,11). Time se smanjuje bolesnikovo izostajanje s posla te uzimanje slobodnog dana radi odlaska u dnevnu bolnicu ili ambulantu.

Multicentrične, randomizirane studije koje su uključile velik broj bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih golimumabom navedene su u nastavku.

Golimumab se pokazao učinkovit u liječenju RA u tri multicentrične, dvostruko slijepa, randomizirane, placebo kontrolirane studije (GO-BEFORE, GO-FORWARD i GO-AFTER). Svi ispitanici su bili punoljetni i ispunjavali su ACR-kriterije za RA iz 1987. godine. Studija GO-BEFORE uključila je 637 bolesnika s aktivnim RA koji do tada nisu bili liječeni ni MTX-om ni biološkom terapijom. U 24. tjednu pokazan je povoljan učinak skupine liječene monoterapijom golimumabom, a još bolji učinak je bio vidljiv u ispitanika liječenih golimumabom i MTX-om (13). Studija GO-FORWARD uključila je 444 ispitanika koji su imali aktivni RA unatoč primjeni MTX-a u razdoblju od najmanje 3 mjeseca. Primjena golimumaba pokazala se učinkovita i na kontrolu bolesti i poboljšanje kvalitete života i funkcionalne sposobnosti (praćeno upitnicima HAQ) (14). Povoljan dugoročni učinak golimumaba i dobar sigurnosni profil dokazan je i u produžetcima studije GO-FORWARD (15,16). Studija GO-AFTER uključila je 461 bolesnika čiji je RA bio aktivan

**TABLICA 6. Terapija bolesnika sa PsA prije uvođenja golimumaba**

**TABLE 6 Treatment before initiation of golimumab in patients with PsA.**

DMARD	broj ispitanika	postotak
SSZ	2	8 %
MTX	3	11 %
MTX+LEF	1	4 %
MTX+SSZ	6	22 %
SSZ+LEF	1	4 %
MTX+LEF+SSZ	14	50 %
ostalo	1	4 %
GLUKOKORTIKOIDI – prednizon	broj ispitanika	postotak
DA < 7,5 mg/dan	3	11 %
DA $\geq$ 7,5 mg/dan	12	43 %
NE	6	22 %
Nepoznato	7	25 %
BIOLOŠKI LIJEK	broj ispitanika	postotak
GLM – 1. izbor	16	58 %
GLM – 2. izbor	6	22 %
GLM – 3. izbor	1	4 %
Nepoznato	5	8 %

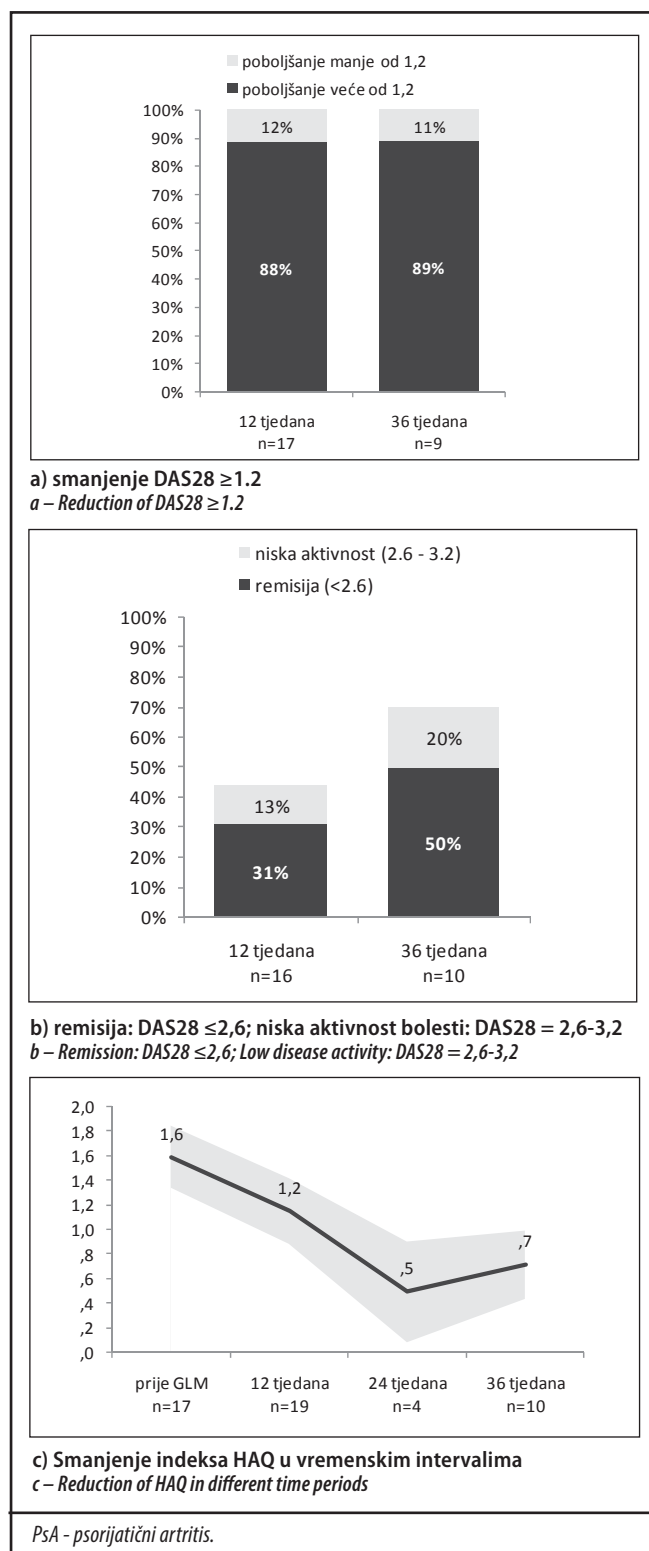
PsA – psorijatični artritis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine); MTX – metotreksat (methotrexate); GLM – golimumab (golimumab)

unatoč primjeni blokatora TNF- $\alpha$ . Uključivanjem golimumaba u terapiju dokazala se učinkovitost i smirenje aktivnosti RA (17).

Ključna multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija GO-RAISE za bolesnika s AS uključila je 356 ispitanika s aktivnom bolesti unatoč primjeni konvencionalnog načina liječenja. U 14. i 24. tjednu studije uz primjenu golimumaba postignut je željeni cilj te zabilježeno statistički znatno poboljšanje indeksa aktivnosti bolesti (BASDAI), funkcionalnog indeksa (BASFI) te upitnika o zdravlju bolesnika (SF-36) (18). Dugoročna praćenja ispitanika u studiji GO-RAISE pokazala su povoljan sigurnosni profil i daljnje poboljšanje objektivnih i subjektivnih pokazatelja AS (19,20,21). Bitna multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija GO-REVEAL za bolesnike sa PsA uključila je 405 bolesnika. Svi bolesnici imali su aktivnu bolest s više od tri otečena i tri bolna zgloba unatoč primjeni konvencionalne terapije NSAR-ima i DMARD-ima. Rezultati su uključivali poboljšanje zglobnih i izvanzglobnih manifestacija bolesti te zdravstvenog aspekta životne kvalitete i funkcionalne sposobnosti (HAQ i SF-36) (21). Podatci dobiveni praćenjima bolesnika uključenih u ekstenzije studije GO-REVEAL (praćenje i do 5 godina) govore u prilog pozitivnog učinka na PsA uz povoljan sigurnosni profil golimumaba (22,23,24,25).

SLIKA 4. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika sa PsA.

FIGURE 4 Response after the initiation of golimumab.



Navedeni rezultati prikazanih multicentričnih, dvostruko slijepih, randomiziranih, placebo kontroliranih studija pokazali su znatnu statističku učinkovitost primjene golimumaba u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (RA, PsA i AS). Pozitivan učinak na indekse aktivnosti bolesti (DAS28, BASDAI), indekse funkcionalne aktivnosti (BASFI), sniženje parametara laboratorijske upale (SE i CRP) te poboljšanje kvalitete života, zdravlja bolesnika i funkcionalne sposobnosti (upitnici HAQ i

SF-36) održani su i u razdoblju praćenja nakon završetka studija – u trajanju od dvije do pet godina (tzv. „otvoreno“ praćenje) (16,20,24,25).

Pravilnim odabirom bolesnika s aktivnom upalnom reumatskom bolesti te uz detaljan probir na latentne infekcije (tuberkulozu, virusne bolesti jetre) te ostala kontraindicirajuća stanja znatno je smanjen broj nuspojava i neželjenih reakcija (12). Sigurnosni profil golimumaba je usporediv sa sigurnosnim profilom ostalih inhibitora TNF- $\alpha$ . Najčešće prijavljivane i u studijama zabilježene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih putova (10). U promatranoj skupini hrvatskih bolesnika liječenih golimumabom nije zabilježeno teških oblika infekcija (dva bolesnika s RA prekinula su liječenje zbog simptoma sličnih gripi).

Ostali najčešći razlozi za prekid golimumaba u promatranoj skupini bolesnika kroz dvije godine uključivali su primarnu neučinkovitost inhibitora TNF- $\alpha$ , planiranu kiruršku intervenciju te preboljeli infarkt miokarda (bez smrtnog ishoda). Jedna bolesnica s AS pravodobno je i dogovorno prekinula golimumab zbog planirane trudnoće. Prekid biološke terapije zbog planirane trudnoće svakako će biti jedan od češćih razloga za potpuno obustavljanje ili stanku u svakodnevnoj praksi jer je većina bolesnica s upalnim reumatskim bolestima u generativnoj dobi i neke od njih će željeti ostvariti trudnoću.

Treba napomenuti da je trajanje bolesti većine oboljelih od RA, AS i PsA bilo dulje od pet godina te da su indeksi aktivnosti bolesti prije uključivanja u liječenje golimumabom bili vrlo visoki.

Od multicentričnih registracijskih studija koje su pokazale učinkovitost golimumaba u RA, u skladu sa svakodnevnom kliničkom reumatološkom praksom svakako je studija GO-FORWARD. U tu su studiju uključeni bolesnici koji su imali aktivan RA, unatoč primjeni MTX-a najmanje 3 mjeseca, i koji su liječeni golimumabom uz odličan učinak na indekse aktivnosti bolesti, broj otečenih i bolnih zglobova, parametre akutne upale i porast kvalitete života (14). Takvi se bolesnici često viđaju u reumatološkim ordinacijama, no prema dosadašnjim smjernicama HRD-a, da bi se počelo liječenje biološkim lijekom, najmanje dva DMARD-a (od kojih jedan mora biti MTX) trebaju se pokazati neučinkovitim (9). Sve veći broj bolesnika iz svakodnevne prakse može se uvrstiti među ispitanike iz studije GO-AFTER, gdje se liječenje nastavljalo golimumabom nakon što najmanje jedan inhibitor TNF- $\alpha$  nije doveo do kontrole bolesti (17). U kliničkoj praksi zaključci iz te studije mogu se primijeniti u liječenju bolesnika s primarnom ili sekundarnom neučinkovitosti inhibitora TNF- $\alpha$ . Uključenje inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika koji nikada nisu primali MTX u liječenju RA još uvijek nije odobrena indikacija, premda bi prema podacima iz studije GO-BEFORE to mogao biti vrlo dobar način liječenja bolesti u ranoj fazi (13).

## ZAKLJUČAK

U razdoblju od lipnja 2011. do lipnja 2013. godine u Republici Hrvatskoj, 105 bolesnika s RA, PsA i AS je liječeno golimumabom. Rezultati dobiveni ovim retrospektivnim ispitivanjem sukladni su rezultatima iz publiciranih kliničkih ispitivanja, te odražavaju praćenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u „stvarnom životu“, tj. neselekcionirane skupine bolesnika iz svakodnevne prakse hrvatskih reumatoloških centara (26).

Unatoč tome što su bolesnici s upalnim reumatskim bolestima u većini slučajeva imali dugo trajanje njihove osnovne bolesti (>5 godina) i aktivnu bolest (visok DAS28 i visoke upalne laboratorijske parametre), uvođenje golimumaba je ostvarilo poboljšanje u svim ispitivanim parametrima učinkovitosti. Sigurnosni profil golimumaba u ispitivanoj populaciji je bio povoljan. Glavni razlog prekida terapije bila je primarna neučinkovitost

lijeka, te prekid zbog planirane trudnoće i kirurške intervencije. S obzirom na prevladavajuće kratkoročne i dugoročne povoljne karakteristike golimumaba, ovaj inhibitor TNF- $\alpha$  svakako zauzima bitno mjesto u farmakološkom liječenju bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu konvencionalnog načina liječenja, ali i kod bolesnika koji nisu reagirali na prvu ili drugu liniju biološkog liječenja, a što je pokazano ovim istraživanjem.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## REFERENCE

1. Kvien T, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London: BMJ Group; 2009, str. 61-80.
2. Dougados M, Landewe R. Spondyloarthritides: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. U: Bijlsma JWJ, urednik EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London: BMJ Group; 2009, str. 92-115.
3. Christie A, Jamtvedt G, Dahm KT i sur. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews. *Phys Ther.* 2007;87:1697-715.
4. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:259-64.
5. Grazio S. Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam.* 2011;58(2):69-84.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
8. Babić-Naglić D, Grazio S, Anić B i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF-alfa u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. *Reumatizam.* 2013;60:52-6.
9. Babić-Naglić D, Anić B, Čikes , i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam.* 2013;60:47-51.
10. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED [Internet]. Zagreb: Sažetak opisa svojstava lijeka; Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-397.pdf>
11. Babić-Naglić D, Anić B, Novak S. Golimumab (Simponi<sup>TM</sup>) - prvi supkutani anti TNF- $\alpha$  koji se primjenjuje jedan put mjesečno. *Reumatizam.* 2010;57:154-5.
12. Matulis G, Jüni P, Villiger PM i sur. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: Performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:84-90.
13. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW i sur. Golimumab (GLM), a human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
14. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L i sur. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor- $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-96.
15. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1129-35.
16. Keystone EC, Genovese MC, Hall S i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol.* 2013;40:1097-103.
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210-21.
18. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D i sur. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
19. Braun J, Deodhar A, Inman RD i sur. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:661-7.
20. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG i sur. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1107-13.
21. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J i sur. The Effect of Golimumab Therapy on Disease Activity and Health-related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: 2-year Results of the GO-RAISE Trial. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1095-103.
22. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB i sur. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504-17.
23. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:90-3.
24. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1777-85.
25. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014 73:1689-94.
26. Anić B, Babić-Naglić D, Glasnović M i sur. Retrospektivna analiza podataka o liječenju golimumabom bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj. *Reumatizam.* 2013;60(2):178-9.